

AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK ZÜRICH

(Direktor: Professor Dr. E. Held)

Arbeit unter Leitung von P.-D. Prof. Dr. J. H. Müller, Leiter der Radiologischen
Abteilung und des Histopathologischen Laboratoriums

Primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste in der Gynaekologie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Alfred Sulger Büel

von Stein am Rhein (Schaffhausen)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. E. Held
und P.-D. Prof. Dr. J. H. Müller

Zürich 1953
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27



Primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste in der Gynaekologie

Allgemeiner Teil

Ueber das Vorkommen mehrerer, von einander unabhängiger bösartiger Geschwülste beim gleichen Individuum (in dieser Arbeit kurz «primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste» genannt) ist, seitdem *Billroth* seine erste derartige Beobachtung veröffentlichte, ein sehr grosses Schrifttum entstanden.

Der grösste Teil der betreffenden Publikationen beschränkt sich auf kasuistische Mitteilungen, wobei Einzelfälle beschrieben werden, bei denen am gleichen Individuum bis vier verschiedene maligne Tumoren beobachtet und sogar mit Erfolg behandelt wurden (z. B. bei *Holland*).

Daneben aber liegen zahlreiche Arbeiten vor, in denen versucht wird, die Bedeutung der primären Multiplizität bösartiger Geschwülste im Rahmen des gesamten Krebsvorkommens zu beurteilen, indem sämtliche, in einem grossen Tumormaterial beobachteten Fälle mit mehreren Primärgeschwülsten zusammengestellt und mit den Fällen einfacher Tumorbildung von verschiedenen Gesichtspunkten aus verglichen werden.

In der Literatur wird immer wieder die Veröffentlichung möglichst vieler Beobachtungen über primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste gefordert (*Slaughter, Lefèvre* u. a. m.), da nur beim Vorliegen eines sehr umfangreichen Beobachtungsgutes ein wahrheitsgetreuer Ueberblick über Vorkommen und praktische Bedeutung derartiger Fälle gewonnen werden kann.

Als Beitrag dazu sollen in der vorliegenden Arbeit die an der Universitäts-Frauenklinik Zürich in den Jahren 1921—1950 beobachteten Fälle mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste zusammengestellt und sowohl mit dem Gesamttumormaterial dieser Klinik, als auch mit den Ergebnissen der neueren Literatur verglichen werden.

Vor der Besprechung der eigenen Fälle sei, anhand einer Literaturauswahl, ein kurzer Ueberblick über die in diesem Zusammenhang sich stellenden Fragen gegeben.

Definition

Walther bezeichnet als primär multipel ... «Geschwülste, die sich bei demselben Individuum gleichzeitig oder nacheinander entwickeln, für die sich aber ein Abhängigkeitsverhältnis im Sinne von Primärtumor und Metastase nicht konstruieren lässt».

Zugleich weist *Walther* darauf hin, dass der Begriff der multiplen Geschwülste in den letzten 50 Jahren zahlreiche Wandlungen erfahren hat und dass auch heute noch die Ansichten darüber weit auseinander gehen.

So liess z. B. *Keitler* nur die gleichzeitig auftretenden Geschwülste als echte primäre Multiplizität gelten. *Duschl* und später auch *Madlener* korrigierten diese Ansicht und zählten auch nacheinander auftretende, sicher von einander unabhängige Geschwülste als zeitlich getrennte Sonderform zur primären Multiplizität. *Müller* unterscheidet ebenfalls streng zwischen «synchroner» und «metachroner» Multiplizität. *Warren and Gates* lehnen aber eine derartige Unterscheidung als willkürlich ab, da sich die Bezeichnungen «synchron» und «metachron» lediglich auf den Zeitpunkt der ersten Symptome oder der Diagnosestellung beziehen, jedoch über die zeitlichen Verhältnisse der Geschwulstentstehung nichts aussagen können.

Unterschiedlich beurteilt werden multiple Geschwülste im gleichen Organ, in paarigen Organen, oder im gleichen Organsystem (z. B. multiple Hautkarzinome, doppeltes Mammakarzinom, multiple, karzinomatös entartete Darmpolypen u. s. w.). Meistens werden diese Tumoren zur primären Multiplizität gerechnet, nach anderer Auffassung jedoch sollten sie besser als «multiple, isolierte Karzinome auf gemeinsamer Basis» (*Müller*, Ueber mult. pr. Ca., In.-Diss., Tübingen, 1902, zit. nach *Duschl*), oder einfach als «multizentrisches Auftreten einer Geschwulst» (*Nemeskay*) bezeichnet werden.

Slaughter will die primäre Multiplizität überhaupt im Rahmen der multizentrischen Entstehungsweise bösartiger Tumoren betrachten. Er legt dieser Auffassung u. a. die Beobachtungen von *Broders*, *Mallory*, *Foot and Stewart* zugrunde, die an mikroskopischen Schnitten nachwiesen, dass ein maligner Tumor aus verschiedenen, von einander unabhängigen Herden entstehen kann. Je nach der räumlichen Distanz dieser Herde würden diese durch spätere Verschmelzung als eine Geschwulst, oder aber, bei genügend grosser Entfernung, als primär multiple Geschwülste in Erscheinung treten. Durch diese Betrachtungsweise würde allerdings

der Begriff der «primären Multiplizität» einerseits bis zur praktischen Unbrauchbarkeit erweitert, indem jede Geschwulst als das Resultat einer Verschmelzung mehrerer Primärgeschwülste betrachtet werden könnte, oder anderseits bis zur praktischen Unbrauchbarkeit eingeengt, indem «primär multiple Geschwülste im üblichen Sinne» einfach als zufällig weit auseinander liegende Entstehungsherde einer Geschwulst gewertet werden könnten. Warum aber das eine Mal dieser, das andere Mal jener Fall eintritt, diese Frage bleibt auch bei einer derartig extremen Auffassung über primäre Multiplizität unbeantwortet.

Eine Sonderstellung nehmen die malignen Systemerkrankungen ein, zu denen die Lymphosarkomatose, die Lymphogranulomatose, die Myelomatose, die Chloromatose und die Leukaemien gerechnet werden. Diese werden, obwohl sie in multiplen Herden auftreten und nicht als metastasierend aufgefasst werden (*Walther*), als solche nicht zu den primär multiplen Geschwülsten gezählt.

Eine Definition, die keinerlei Anlass zu Diskussionen geben würde, ist bei der Verschiedenheit der Auffassungen über die primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste kaum möglich. Die Kriterien, die bei der Auswahl der eigenen Fälle wegleitend waren, ergeben sich aus den späteren Ausführungen.

Diagnose

Zur Diagnose «primäre Multiplizität» muss ein *Abhängigkeitsverhältnis der Geschwülste im Sinne von Primärtumor und Metastase ausgeschlossen* werden können. In vielen Fällen gelingt dies leicht, jedoch können Schwierigkeiten entstehen, wenn Metastasen ein von der Muttergeschwulst abweichendes Bild zeigen, oder, wenn anderseits von einander unabhängige Tumoren den gleichen mikroskopischen Bau aufweisen.

Wiederholt wurde deshalb versucht, Regeln aufzustellen, deren Befolgung Gewähr für das Vorliegen primärer Multiplizität bieten soll.

Bekannt sind die drei Forderungen *Billroth's*:

1. Die Tumoren müssen einen verschiedenen mikroskopischen Bau haben.
2. Die Geschwulstzellen müssen sich vom Mutterboden ableiten lassen.
3. Jeder Tumor muss eigene Metastasen haben.

Von den meisten Autoren wurden diese Regeln als viel zu streng abgelehnt und oft wurde darauf hingewiesen (*Borst, Werner, Siebke, Hol-*

land, u. a. m.), dass primäre Multiplizität auch dann vorliegen kann, wenn ein oder gar mehr Punkte der Billrothschen Regeln nicht erfüllt sind.

Goetze hat versucht, die Forderungen Billroth's durch weniger strenge und der Wirklichkeit mehr Rechnung tragende zu ersetzen. Doch auch seine freiere Form konnte einer scharfen Kritik nicht standhalten (Puhr).

Warren and Gates haben ihre Grundsätze zur Beurteilung primärer Multiplizität wie folgt formuliert:

«Each of the tumors must present a definite picture of malignancy, each must be distinct and the probability of one being a metastasis of the other must be excluded».

Im Einzelfalle haben jedoch der Satz von Siebke, dass es nicht möglich ist, so schwierige Verhältnisse, wie sie die Beurteilung fraglicher Multiplizität mit sich bringt, durch «Sätze» zu bannen, und die schon von Harbitz aufgestellte Forderung, dass, um Irrtümer zu vermeiden, jeder einzelne Fall für sich einer strengen Kritik unterzogen werden muss, auch heute noch ihre volle Gültigkeit.

Dass die Diagnose auch einmal erst im Laufe der Zeit gestellt werden kann, zeigt eindrucklich ein Fall von Cordua. Bei einer Patientin wurden gleichzeitig ein Mammakarzinom und Karzinom des Collum uteri festgestellt. Beide Tumoren wurden operiert. Auf Grund der histologischen Schnitte konnte eine Metastasierung nicht einwandfrei ausgeschlossen werden und die primäre Multiplizität der beiden Geschwülste wurde von Hellendall stark angezweifelt. Zwölf Jahre später konnte die gleiche Patientin wieder vorgestellt werden, und zwar von beiden Tumoren recidiv- und metastasenfrei. Dieser Verlauf beseitigte jeglichen Zweifel an der primären Multiplizität der beiden Tumoren.

Einteilung der primär multiplen malignen Tumoren

In Anlehnung an Siebke, Nehr Korn, Egli, Duschl, Harbitz u. a. gibt Anderhub folgendes Einteilungsschema für primär multiple Geschwülste:

A. Nach dem Ort ihres Sitzes:

1. Im gleichen Organ:

- a) räumlich getrennt
- b) räumlich nicht getrennt

2. Im gleichen Organsystem:
 - a) korrespondierend
 - b) nicht korrespondierend
 3. In von einander unabhängigen Organen.
- B. Nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens:
1. Synchron
 2. Metachron.
- C. Nach der histologischen Beschaffenheit:
1. Histologisch gleichartige
 2. Histologisch ungleichartige
 - a) karzinomatöse
 - b) sarkomatöse
 - c) gemischte.

(A. 1 und A. 2 werden auch als systematisierte, A. 3 als nicht systematisierte multiple Primärgeschwülste bezeichnet.)

In dieses Schema lassen sich sämtliche Fälle mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste einordnen. Je nach der Auffassung des einzelnen Autors wird, wie schon oben ausgeführt, die eine oder andere Möglichkeit von der primären Multiplizität ausgeschlossen. Die Fragwürdigkeit der Einteilung in synchrone und metachrone Multiplizität wurde bereits erwähnt, auf die Trennung in systematisierte und nicht systematisierte multiple Tumoren soll später noch eingegangen werden.

Häufigkeit

Lange wurden die Fälle mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste als Seltenheiten, als «medizinische Kuriositäten» (*Lefèvre*) betrachtet. *Goetze* kam als erster zur Ansicht, dass diese Fälle gar nicht besonders selten seien, sondern in ihrer Häufigkeit einem rein zufälligen Zusammentreffen mehrerer bösartiger Geschwülste beim gleichen Individuum entsprechen würden. *Müller* versuchte, diese Annahme für die primär multiplen, gleichzeitig auftretenden, nicht systematisierten malignen Tumoren anhand einer Wahrscheinlichkeitsrechnung zu beweisen. Auch *Hanlon* kam zum Schluss, dass die Häufigkeit primärer Multiplizität der nach der Wahrscheinlichkeit zu erwartenden entspräche und somit also keineswegs besonders selten auftrete.

In den einzelnen Publikationen werden ganz verschiedene Angaben über die Häufigkeit primärer Multiplizität gemacht. Die extremen Werte finden sich einerseits bei *Pietrusky*, welcher primäre Multiplizität in 0,3% der untersuchten Tumorfälle findet, anderseits bei *Burke*, in dessen Tumormaterial primäre Multiplizität in 7,8% der Fälle vorkommt.

Für das Vorliegen derartiger Unterschiede lassen sich verschiedene Gründe anführen.

Bei Untersuchungen an einem kleinen Tumormaterial kann natürlich der Zufall die Zahl der darin enthaltenen Fälle mit primär multiplen Tumoren stark beeinflussen. Den Hauptgrund für die grossen Unterschiede sieht jedoch *Lefèvre* in der mehr oder weniger genauen Untersuchung. Wenn z. B. *Junghanns* bei 4192 Tumorsektionen nur 18 Fälle, oder *Hansemann* unter 1000 Tumorausopsien nur 5 Fälle mit primärer Multiplizität finden, während anderseits *Burke* unter 553 Tumorausopsien 46 Fälle und *Warren and Gates* bei 1078 Sektionen 40 Fälle entdecken, so ist die Annahme, dass die verschiedenen Autoren nicht mit der gleichen Untersuchungstechnik vorgegangen sind, sehr naheliegend.

Das Fehlen eindeutiger Kriterien und die Verschiedenheit der Auffassungen über den Begriff der primären Multiplizität mögen die Angaben über die Häufigkeit dieser Fälle ebenfalls beeinflussen. Natürlich wird bei der Anwendung der *Billroth'schen* Kriterien die Zahl der in einem bestimmten Tumormaterial gefundenen Fälle kleiner sein, als bei einer Beurteilung nach freieren Gesichtspunkten, da durch die *Billroth'schen* Kriterien eigentlich nur terminale Zustände erfasst werden.

Die im Allgemeinen niedrigen Werte der älteren Literatur und die höheren Zahlen des neueren Schrifttums erklären sich teilweise auch, worauf *Barrett et al.* hinweisen, durch ein tatsächliches Anwachsen der Häufigkeit infolge der *immer besseren diagnostischen und therapeutischen Mittel zur Krebsbekämpfung*. Dadurch haben sich die Ueberlebenszeiten nach erfolgreicher Tumorbehandlung verlängert und somit ist auch die Möglichkeit zur Entwicklung weiterer Primärtumoren beim gleichen Individuum grösser geworden.

Auf Grund von Berechnungen, die auf grossen Krebsstatistiken basieren, kommen zahlreiche Autoren zur Auffassung, dass heute primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste häufiger angetroffen werde, als nach einem rein zufälligen Zusammentreffen mehrerer maligner Tumoren beim gleichen Individuum zu erwarten wäre (*Warren and Gates, Bugher, Burke, Hurt and Broders, Desai et al., Lombard and Warren* u. a. m.).

Dazu betont *Lefèvre* noch, dass jede gefundene Häufigkeit unter der tatsächlichen liegen müsse, da Zweifelsfälle immer ausgeschlossen werden. Primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste wäre somit ein Ausdruck erhöhter Krebsdisposition bei den betroffenen Individuen. In der neueren Literatur ist diese Auffassung vorherrschend.

Bauer allerdings steht diesen Ansichten skeptisch gegenüber und glaubt, dass heute primäre Multiplizität zu oft diagnostiziert wird, indem nur allzu leicht Rezidive, Metastasen und Geschwulstverimpfungen darin untergehen.

In einer sehr interessanten Studie hat neuerdings *Schuster* zu dieser Frage Stellung bezogen und auf die Kompliziertheit der Verhältnisse hingewiesen. Er hat die bisher verwendeten Methoden zur Ermittlung der Häufigkeit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste (*Müller, Warren and Gates, Desai et al., Bugher, Ziegler, Regaud*) kritisch beleuchtet und auf deren Mängel und Unzulänglichkeiten aufmerksam gemacht.

Mit Recht lehnt *Schuster* als Berechnungsmethoden einfache statistische Auswertungen von Sektionsprotokollen und klinischen Beobachtungen ab, die nicht als Vergleichsbasis die Gesamtbevölkerung heranziehen und die die Ueberlebens-, resp. Nachbeobachtungszeiten unberücksichtigt lassen.

Ferner weist *Schuster* darauf hin, dass zur Beurteilung der Frage, ob die Häufigkeit primär multipler bösartiger Geschwülste einem Spiel des Zufalls entspricht, oder ob sie häufiger vorkommt und somit als Ausdruck allgemein erhöhter Krebsdisposition bei den betroffenen Individuen aufgefasst werden muss, sich nur die nicht systematisierten multiplen Geschwülste eignen. Systematisierte Geschwülste folgen eigenen Gesetzen und müssen gesondert betrachtet werden.

Für viele Fälle ist dies bestimmt richtig. Sicher dürfen multiple Primärtumoren, wie z. B. multiple Hautkarzinome bei Röntgenschädigung, bei Xeroderma pigmentosum, bei Arsendermatitis, oder multiple karzinomatös entartete Darmpolypen bei Polyposis intestini, ferner multiple Primärtumoren in paarigen Organen, wie doppeltes Mammakarzinom oder beidseitiges Ovarialkarzinom, für Häufigkeitsberechnungen nicht den multiplen Tumoren in verschiedenen Organsystemen gleichgesetzt werden. Daneben bestehen aber sicher Grenzfälle, deren Einordnung nicht einfach ist.

Es wäre beispielsweise sicher falsch, von systematisierten Tumoren zu sprechen, wenn ein starker Raucher an einem Lippen- oder Zungen-

karzinom erkrankt und später von einem Colonkarzinom befallen wird, nur weil beide Tumoren innerhalb des Magen-Darm-Traktes lokalisiert sind. Beispiele für Tumorkombinationen, deren Einordnung zu den systematisierten oder zu den nicht systematisierten multiplen Tumoren verschieden aufgefasst werden kann, liessen sich nach Belieben anführen.

Schuster hat zur Berechnung der Häufigkeit multipler Primärtumoren eine eigene Methode ausgearbeitet, die nach seiner Ansicht die einzige ist, die zu zuverlässigen Resultaten führen kann: Die Anzahl der Fälle, bei welchen ein bestimmtes Karzinom (in Schusters Arbeit das Collumkarzinom) mit einer andern bösartigen Geschwulst eines andern Organsystems gleichzeitig oder in einem zeitlichen Abstand kombiniert vorkommt, wird, nach Altersgruppen geordnet, mit den Krebserkrankungs- resp. Krebstodesfallziffern der entsprechenden Altersgruppe der Gesamtbevölkerung verglichen, unter Berücksichtigung der Nachbeobachtungs-, resp. Ueberlebenszeit. Schuster benützt zur Berechnung die amtliche Todesfallstatistik und kommt mit der oben angegebenen Methode zum Resultat, dass Patientinnen, die wegen eines Carcinoma colli uteri behandelt wurden, in der Folge nicht häufiger an irgend einem anderen Karzinom sterben, als die bisher karzinomfreien Individuen der gleichen Altersgruppe der Gesamtbevölkerung.

Restlos kann allerdings auch diese Berechnungsweise nicht befriedigen. Die Berechnung wurde mit 26 «dafür geeigneten» Fällen durchgeführt. Weitere 21 Fälle von Collumkarzinom in Kombination mit einem andern Karzinom mussten aus der Berechnung ausgeschlossen werden:

1. 9 Fälle waren bereits vor Auftreten des Collumkarzinoms wegen eines andern Karzinoms behandelt worden. Bei der oben angegebenen Berechnungsart müssen diese Fälle ausgeschlossen werden und wären in die Berechnungen der betreffenden andern Karzinome einzubeziehen. (Es handelt sich 8 mal um die Kombination mit einem Mammakarzinom und 1 mal um die Kombination mit einem Hautkarzinom.)
2. 6 Fälle starben am zweiten Karzinom bereits innerhalb eines Zeitraumes von 2 Jahren, gerechnet von der Diagnose des Collumkarzinoms an. Sie werden ebenfalls aus der Berechnung ausgeschlossen, weil «es sich als zweckmässig herausgestellt hat, die nur kurzdauernd beobachteten Fälle nicht in die Berechnung miteinzubeziehen, da die Diagnose des Doppelkarzinoms hier wesentlich unsicherer ist».

3. 6 Fälle konnten nicht mitgerechnet werden, weil das zweite Karzinom innerhalb der Beobachtungszeit nicht zum Tode geführt hat. Derartige Fälle müssen aus der Berechnung ausgeschlossen werden, weil als Vergleichsbasis eine Todesursachenstatistik benutzt werden muss, da Erkrankungsstatistiken nicht zur Verfügung stehen.

Eine auf dieser Grundlage aufgebaute Berechnung kann uns also im günstigsten Falle Aufschluss geben über die Sterblichkeit an Mehrfachkarzinom, nicht aber eigentlich über die Häufigkeit des Auftretens multipler Primärgeschwülste. Die beiden Zahlen, Mortalität und Morbidität, dürften aber, bei den immer besseren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zur Krebsbehandlung, doch wesentliche Unterschiede aufweisen. Die Zunahme der Häufigkeit primärer Multiplizität wird ja, wie schon erwähnt, z. T. auf die Tatsache zurückgeführt, dass ein erfolgreich behandelter bösartiger Tumor nicht zum Tode führt, sondern dem Patienten eine genügend lange Ueberlebenszeit lässt, um von einem weiteren Tumor befallen zu werden, welcher, bei frühzeitiger Diagnose und erfolgreicher Behandlung ebenfalls nicht zum Tode führen muss (siehe *Holland*: vier erfolgreich, mit Dauerheilung behandelte maligne Tumoren beim gleichen Individuum).

Von insgesamt 47 diagnostizierten Fällen mit primärer Multiplizität benutzt *Schuster* somit für seine Berechnung nur 26 «dafür geeignete» und findet mit diesem ausgewählten Material «im grossen und ganzen» eine Uebereinstimmung mit den errechneten Werten.

Es scheint kaum erlaubt zu sein, unter derartigen Umständen aus einer solchen Berechnung bindende Schlüsse zu ziehen. Jedenfalls ist ersichtlich, dass die Verhältnisse äusserst kompliziert liegen und auch den genauesten Berechnungen noch wesentliche Mängel anhaften.

Die Frage, ob die Häufigkeit der Fälle mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste einem rein zufälligen Zusammentreffen mehrerer maligner Tumoren beim gleichen Individuum entspricht, oder ob primäre Multiplizität häufiger vorkommt, lässt sich in der Tat heute noch nicht mit Sicherheit beantworten.

Tumorkombinationen und Ausgangsmaterial

Bei der Fülle von Publikationen findet sich fast jede nur denkbare Kombination primär multipler Geschwülste. Immer wieder, besonders aber in der Annahme einer über dem Zufall liegenden Häufigkeit primärer Multiplizität, wurde versucht, nachzuweisen, dass bestimmte Tumoren oder Tumorkombinationen bei diesen Fällen gehäuft vorkommen.

So fanden *Goriainowa und Schabad* in ihrem, wie sie aber selber betonen, für bindende Schlüsse zu kleinen Material, dass Karzinome der Mundhöhle weit seltener von einem anderen bösartigen Tumor begleitet sind, als z. B. Karzinome des Magens oder des Uterus. *Engelbreth-Holm* und *Kilgore* fanden eine Häufigkeit des doppelseitigen Mammakarzinoms, die weit höher liegt, als dass sie nur mit einem rein zufälligen Zusammentreffen zweier Tumoren erklärt werden könnte. *Engelbreth-Holm* wies ferner nach, dass Männer mit einem Karzinom im oberen Verdauungstrakt weit häufiger an einem weiteren bösartigen Tumor in diesem Gebiet erkranken, als Männer der gleichen Altersstufe im Allgemeinen. *Slaughter*, im Bestreben, eine möglichst grosse Uebersicht zu gewinnen, hat 1828 Fälle aus der Literatur und 40 eigene zusammengestellt und findet dabei eine gewisse Tendenz der multiplen Tumoren, sich im gleichen Organ, in paarigen Organen oder im gleichen Organsystem zu lokalisieren. Gleiche Feststellungen machten neben *Lichtman* auch *Stalker, Phillips and Pemberton*.

Murray gelangte zur Ansicht, dass eine Kombination von Mammakarzinom mit Uteruskarzinom beim gleichen Individuum eher selten sei. *Schreiner and Wehr* kamen zur gegenteiligen Feststellung, ebenso *Taylor* und *Engelbreth-Holm*. Letzterer wies ferner nach, dass bei der Kombination Mammakarzinom mit Uteruskarzinom das Corpuskarzinom gegenüber dem Collumkarzinom gehäuft auftritt.

Lefèvre hat in seiner Literaturübersicht gerade für derartige Feststellungen auf die Bedeutung einer genauen Kenntnis des Ausgangsmaterials hingewiesen und auf die unterschiedlichen Resultate aufmerksam gemacht, die sich aus den verschiedenen Untersuchungsmethoden ergeben können.

Im allgemeinen gehen Arbeiten über primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste entweder von Sektionsmaterial (*Warren and Gates, Bugher, Burke, Hanlon* u. a.) oder aber von klinischen Beobachtungen aus (*Owen, Schreiner and Wehr, Hurt and Broders, Desai et al.* u. a.).

Die beiden Untersuchungsmethoden verlangen ein verschiedenes Vorgehen und führen auch zu verschiedenen Resultaten.

Bei Beobachtungen an Autopsiematerial stehen wir am Ende von Krankheitsverläufen. Neben exakten anamnestischen Angaben spielt hierbei die Genauigkeit der Untersuchung die wichtigste Rolle. Wird systematisch nach malignen Geschwülsten gesucht, so kann mancher bösartiger Tumor entdeckt werden, der klinisch absolut keine Symptome gemacht hatte («occulter» Tumor), wie dies *v. Meyenburg und Cathomas* für das Prostatakarzinom zeigten. Dasselbe gilt natürlich auch von den primär multiplen Geschwülsten. Durch systematische mikroskopische Untersuchung sämtlicher Organe fand *Burke* bei seinen Tumorsektionen in 7,8% der Fälle primäre Multiplizität.

Ein anderes Vorgehen verlangt die Bearbeitung von klinischen Beobachtungen. Patienten, bei denen einmal ein bösartiger Tumor gefunden und behandelt wurde, müssen dauernd in Kontrolle gehalten werden, wenn weitere maligne Tumoren entdeckt werden sollen. Die Zeitspanne, auf welche sich die Nachkontrolle erstreckt, ist dabei von grösster Wichtigkeit, denn, je länger die Nachbeobachtungsdauer ist, umso grösser ist auch die Möglichkeit, dass weitere Primärtumoren auftreten. Die Beobachtung eines bestimmten Krankengutes ist nie abgeschlossen, denn immer finden sich unter den nachkontrollierten Fällen einige, die in Zukunft von einem weiteren bösartigen Tumor befallen werden.

Die Bedeutung des Zeitfaktors kommt in der Arbeit von *Regaud* eindrucklich zur Geltung: Unter 1009 Patientinnen, die wegen eines Carcinoma colli uteri kürzere Zeit nachkontrolliert wurden, fanden sich 9 Fälle mit primär multiplen Tumoren. Unter 284 gleichgearteten Fällen, welche aber während 6 Jahren in Beobachtung gehalten wurden, trat primäre Multiplizität 6 mal auf, was einer Häufigkeit von 2,1% gegenüber 0,9% bei der Gruppe mit kurzer Beobachtungszeit entspricht.

Auch in der Lokalisation der Tumoren bestehen Unterschiede zwischen den Arbeiten mit Autopsiematerial und solchen mit klinischen Beobachtungen.

Bei Autopsiematerial findet sich ein Ueberwiegen von tiefer gelegenen, prognostisch ungünstigen, schwer zu diagnostizierenden und erst spät klinisch in Erscheinung tretenden Tumoren, während bei klinischen Beobachtungen die oberflächlichen, leicht zu diagnostizierenden und prognostisch günstigen Tumorformen vorherrschen.

Eine bestimmte Arbeit kann somit ein ganz falsches Bild über die einzelnen Tumorkombinationen und -lokalisationen bei Fällen mit primärer Multiplizität geben. Von einer besonderen Häufung bestimmter Tumorformen oder Tumorkombinationen darf erst gesprochen werden, wenn die Verteilung der einzelnen Tumoren im Ausgangsmaterial der generellen Verteilung der einzelnen Geschwulstformen entspricht. Kommen z. B. unter einer bestimmten Anzahl von Fällen mit primärer Multiplizität mehrfache Hautkarzinome auffallend häufig vor, so ist die Annahme einer besonderen Häufigkeit multipler Hautkarzinome nur berechtigt, wenn im Ausgangsmaterial Hautkarzinome nicht häufiger vorkommen, als bei der Gesamtbevölkerung. Deshalb sind Arbeiten, welche auf Sammelstatistiken aus verschiedenen Publikationen zusammengestellt sind und bei denen jeweils weder das Ausgangsmaterial noch die Geschwulstverteilung in der betreffenden Gesamtbevölkerung genau bekannt sind, mit besonderer Vorsicht zu beurteilen.

Ein zuverlässiges Bild über die Häufigkeit primärer Multiplizität, über besondere Häufung bestimmter Tumorformen und Geschwulstkombinationen unter den Fällen mit mehrfachen Primärtumoren, könnte nur gewonnen werden, wenn es möglich wäre, sämtliche Individuen einer bestimmten Bevölkerung dauernd zu kontrollieren und die klinischen Beobachtungen noch durch die Autopsie zu ergänzen.

Vorkommen nach Alter und Geschlecht

Barrett et al. kommen auf Grund von Literaturangaben zum Schluss, dass zwischen den Trägern einfacher und den Individuen mit mehrfachen Geschwülsten keine Altersunterschiede beim Auftreten der einzelnen Tumoren bestehen.

Oft wird für die Fälle mit primärer Multiplizität ein Ueberwiegen der Männer über die Frauen angegeben (*Barrett et al.*, *Burke*, *Ziegler* u. a.), was nach *Bauer* auffallend ist, da Krebs im Allgemeinen bei Frauen häufiger angetroffen wird als bei Männern. *Barrett et al.* sind jedoch der Ansicht, dass die vorliegenden Zahlen für ein tatsächliches zahlenmässiges Ueberwiegen der Männer nicht beweisend sind.

Im Rahmen der obigen Ausführungen, welche auf die mannigfaltigen Probleme und auf die grossen Schwierigkeiten hinweisen, mit welchen Untersuchungen über primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste verbunden sind, sollen nun die an der Zürcher Universitäts-Frauenklinik beobachteten Fälle mit mehrfacher Tumorbildung zusammengestellt werden.

Fälle mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste aus der Zürcher Universitäts-Frauenklinik

Ausgangsmaterial und Fragestellung

Ausgangsmaterial zu dieser Arbeit bildet das gesamte Tumormaterial der Zürcher Universitäts-Frauenklinik aus den Jahren 1921—1950. Das Ausgangsmaterial bringt es natürlich mit sich, dass bei den darin enthaltenen Fällen mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste nur Frauen erfasst werden und darunter nur solche, bei denen mindestens eine der bösartigen Geschwülste im weiblichen Genitalsystem lokalisiert ist.

Die Arbeit muss sich demnach auf die Beurteilung der primären Multiplizität bösartiger Geschwülste in der Frauenheilkunde beschränken und es soll ihr folgende Fragestellung zugrunde gelegt werden:

Welche praktische Bedeutung hat die primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste in der Frauenheilkunde, wie oft kommt sie vor, sind bestimmte Tumoren und Tumorkombinationen bei den Fällen mit primärer Multiplizität besonders häufig und finden sich Anhaltspunkte dafür, dass primäre Multiplizität Ausdruck einer besonderen Krebsdisposition ist?

Häufigkeit und Auswahl der Fälle

Im Zeitraum von 30 Jahren, nämlich von 1921—1950 kamen 52 Fälle mit sicherer primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste zur Beobachtung. Die 52 Fälle stammen aus einem Gesamttumormaterial von 2387 Fällen, was einer Häufigkeit primärer Multiplizität von 2,18% entspricht. Mit andern Worten heisst das, dass im vorliegenden Beobachtungsgut jede 46. Frau mit einem malignen Tumor im Genitalsystem Trägerin multipler bösartiger Geschwülste ist.

Wie bereits erwähnt, finden sich im neueren Schrifttum einzelne Arbeiten mit bedeutend höheren Häufigkeitsangaben (*Warren and Gates* 3,7%, *Bugher* 3,1%, *Burke* 7,8%, *Owen* 4,7%, *Hurt and Broders* 3,4% u. a. m.). Als direkte Vergleichsmöglichkeit steht aus der mir zugänglichen Literatur jedoch einzig die Arbeit von *Grünberger* zur Verfügung, welche ebenfalls vom Tumormaterial einer Frauenklinik ausgeht und in welcher unter 1209 Tumorfällen 25 mal, das heisst in 2,5% der Fälle primäre Multiplizität angegeben wird, was mit der hier gefundenen Häufigkeit weitgehend übereinstimmt.

Die Auswahl der Fälle wurde sehr streng getroffen. Nur Fälle, bei denen die Diagnose einwandfrei auf Grund histologischer Befunde erhärtet werden konnte, wurden in die Zusammenstellung aufgenommen. In einigen Fällen liessen die klinischen Befunde einen zweiten bösartigen Tumor mit grösster Wahrscheinlichkeit vermuten. Da aber jeweils die Diagnose weder durch Biopsie, noch durch den Sektionsbefund gesichert werden konnte, wurden sie nicht in die Tabellen aufgenommen.

Nicht mitgerechnet wurden doppelte Ovarialtumoren und doppelseitige Tubentumoren, da in diesen Fällen eine Metastasierung kaum mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Aus dem gleichen Grunde findet sich unter den hier aufgeführten Fällen nur ein einziger mit zwei Karzinomen im gleichen Organ, nämlich im Uterus (Nr. 51: Carcinoma corporis uteri und Carcinoma colli uteri mit einem Intervall von 6 Jahren).

Durch diese strengen Auswahlkriterien wird sicher mancher Fall von primärer Multiplizität ausgeschlossen und es darf angenommen werden, dass im vorliegenden Krankengut die tatsächliche Häufigkeit derartiger Fälle über der angegebenen von 2,18% liegt.

Im gleichen Sinne wirken sich folgende Tatsachen auf die gefundene Häufigkeit aus:

Sämtliche Patientinnen, die einmal wegen eines bösartigen Genitaltumors mit der Zürcher Universitäts-Frauenklinik in Berührung kamen, werden durch die Strahlenabteilung nach Möglichkeit einer periodischen Kontrolle unterzogen. Ist einer Patientin das persönliche Erscheinen zu diesen Kontrolluntersuchungen nicht möglich, so wird doch, von ihr direkt oder vom behandelnden Arzt, periodisch über ihren Gesundheitszustand Bericht und im Erkrankungsfall Auskunft über die Diagnose verlangt. Immer wieder kommt es jedoch vor, dass einzelne Patientinnen aus unterschiedlichen Gründen der Nachkontrolle entgehen und es ist sehr wohl möglich, dass sich unter diesen Fällen solche mit mehrfachen bösartigen Tumoren befinden.

Nicht selten kommt es auch vor, dass Patientinnen mit der Diagnose «Metastasen eines malignen Genitaltumors» ad exitum kommen, ohne dass diese Diagnose durch Sektion bestätigt werden kann. Gerade unter solchen Fällen liesse eine Autopsie sicher öfters einen weiteren Primärtumor entdecken. Gerade zu diesem Punkt betont *Slaughter*, dass beim Wiederauftreten von Tumorsymptomen bei einem Karzinompatienten von vielen Aerzten einfach ein Recidiv oder eine Metastase angenommen wird, dass die Möglichkeit primärer Multiplizität gar nicht in Betracht gezogen wird

und dass aus diesem Grunde eine ganze Anzahl der Fälle der Diagnose entgeht.

Eine weitere Feststellung wirkt sich auf die Häufigkeit der Fälle ungünstig aus. *Anderhub* hat 1936 aus der gleichen Klinik über zwei Fälle mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste berichtet. Im damaligen Gesamttumormaterial, welches die Zeitspanne von 1921—1935 umfasste, fanden sich unter 709 Fällen mit bösartigen Genitaltumoren 6, oder 0.90% mit primärer Multiplizität. Die vorliegende Arbeit umfasst den Zeitraum von 1921—1950, innerhalb welchem eine mehr als doppelt so grosse Prozentzahl von Fällen mit mehrfachen Primärgeschwülsten, nämlich 2.18% festgestellt wird. Die beiden Zeitspannen, 1921—1935 einerseits und 1936—1950 anderseits lassen sich aber nicht getrennt betrachten, da zur Zeit, als *Anderhub* seine Arbeit abschloss, bereits eine ganze Anzahl von Patientinnen, die in dieser Arbeit als Fälle mit primärer Multiplizität aufgeführt sind, zwar wegen ihres ersten Tumors schon in Beobachtung standen, am zweiten aber erst später erkrankten. (Diese Fälle sind aus den folgenden Tabellen ersichtlich).

Nach diesen Ausführungen scheint die Annahme berechtigt, dass im Tumormaterial der Zürcher Universitäts-Frauenklinik die *tatsächliche Häufigkeit primärer Multiplizität sicher grösser ist, als die, nach Ausschaltung aller unsicheren Fälle gefundene Häufigkeit von 2.18%*. Wie gross der Unterschied zwischen den beiden Werten ist, lässt sich natürlich nicht ermitteln. Auf jeden Fall scheint es mir nicht erlaubt, mit einer Zahl, die in nicht bekanntem Masse von den tatsächlichen Verhältnissen abweicht, irgendwelche Berechnungen anzustellen.

Tumorkombinationen

Die folgenden Tabellen geben eine Uebersicht über die 52 Fälle mit primärer Multiplizität. Die Aufstellung erfolgt, der besseren Uebersicht halber, nach den die Genitaltumoren begleitenden Geschwülsten, und zwar:

1. Genitaltumor + Genitaltumor
2. Genitaltumor + Mammakarzinom
3. Genitaltumor + Tumor der Verdauungsorgane
4. Genitaltumor + Hauttumor
5. Genitaltumor + Lungentumor
6. Genitaltumor + andere Tumoren.

Eine Gruppe wurde gebildet, wenn die betreffende Kombination in drei oder mehr Fällen vorhanden ist.

In jedem Fall wird das Geburtsjahr und das Jahr der Tumordiagnose angegeben. Daraus wird das Alter der Patientin beim Auftreten der Tumoren und das Intervall zwischen den einzelnen Tumoren ersichtlich.

Jede Gruppe ist wieder in Untergruppen eingeteilt, und zwar nach der Art der einzelnen Genitaltumoren und nach dem zeitlichen Auftreten der Geschwülste.

Tabelle I

Kombination mehrerer Genitaltumoren

No.	Geb.	1. Tumor	2. Tumor
1.	1857	1923 Corpus-Ca	— Uterus-Sa*) (1940 Haut-Ca)
5.	1888	1935 Corpus-Ca	— Uterus-Sa*)
42.	1882	1929 Corpus-Ca	1942 Vulva-Ca
43.	1871	1941 Corpus-Ca + Haut-Ca am Kopf	1948 Vulva-Ca
50.	1896	1949 Corpus-Ca	— Uterus-Sa*)
51.	1880	1944 Corpus-Ca	1950 Collum-Ca
6.	1892	1943 Ovarial-Ca	1945 Corpus-Ca
7.	1874	1943 Vagina-Ca	1945 Corpus-Ca
8.	1898	1933 Ovarial-Ca	1934 Corpus-Ca
2.	1888	1935 Collum-Ca	1942 Uterus-Sa
3.	1880	1937 Collum-Ca	1942 Ovarial-Ca
32.	1881	1938 Ovarial-Ca	1944 Collum-Ca
46.	1896	1950 Uterus-Sa	— Ovarial-Ca

*) Bei den drei Fällen von gleichzeitigem Auftreten eines Uteruskarzinoms und eines Uterussarkoms wurden nur Fälle berücksichtigt, bei welchen beide Geschwülste sicher räumlich von einander getrennt waren, unter Ausschluss der sog. Carcinosarkome im Sinne von Kollisions- oder Kombinationstumoren.

Tabelle II

Kombination von Genitaltumor mit Mammarkarzinom

No. Geb.	1. Tumor	2. Tumor
12. 1883	1933 Corpus-Ca	1938 Mamma-Ca
14. 1876	1936 Corpus-Ca	1939 Mamma-Ca
48. 1895	1946 Corpus-Ca	1950 Mamma-Ca
11. 1873	1926 Mamma-Ca	1930 Corpus-Ca
13. 1881	1937 Mamma-Ca	1942 Corpus-Ca
15. 1879	1933 Mamma-Ca	1945 Corpus-Ca
38. 1907	1940 Collum-Ca	1947 Mamma-Ca
31. 1883	1943 Mamma-Ca	1947 Collum-Ca
36. 1894	1947 Mamma-Ca	1948 Collum-Ca
39. 1871	1923 Mamma-Ca	1947 Collum-Ca
45. 1904	1949 Mamma-Ca	1950 Collum-Ca
10. 1900	1936 Ovarial-Ca	— Mamma-Ca
9. 1888	1935 Mamma-Ca	1941 Ovarial-Ca
41. 1881	1939 Mamma-Ca	1947 Vulva-Ca

Tabelle III

Kombination von Genitaltumor mit Tumor der Verdauungsorgane

No. Geb.	1. Tumor	2. Tumor
16. 1870	1920 Corpus-Ca	1930 Magen-Ca
18. 1875	1931 Corpus-Ca	1945 Dünndarm-Ca
22. 1875	1942 Corpus-Ca	1946 Magen-Ca
26. 1883	1944 Corpus-Ca	— Gallenblasen-Ca
40. 1894	1948 Corpus-Ca	— Lympho-Sa des Magens
21. 1895	1933 Magen-Ca	1937 Corpus-Ca
52. 1897	1927 Dickdarm-Ca	1950 Corpus-Ca
19. 1886	1923 Collum-Ca	1936 Magen-Ca
20. 1901	1939 Collum-Ca	1943 Rektum-Ca
23. 1889	1935 Collum-Ca	1940 Magen-Ca
24. 1889	1941 Collum-Ca	— Ca der Papilla Vateri
25. 1892	1942 Collum-Ca	— Pankreas-Ca
44. 1887	1948 Collum-Ca	1949 Magen-Ca
17. 1876	1935 Ovarial-Ca	1942 Magen-Ca

Tabelle IV

Kombination von Genitaltumor mit Hauttumor

No. Geb.	1. Tumor	2. Tumor
4. 1880	1942 Corpus-Ca	1946 Haut-Ca am re. Oberschenkel
1. 1857	1923 Corpus-Ca + Uterus-Sa	1940 Hautcancroid
43. 1871	1941 Corpus-Ca + Haut-Ca am Kopf	1948 Vulva-Ca
33. 1873	1944 Collum-Ca	— Haut-Ca am Hals + Praecancerose a. d. Ohrmuschel
34. 1891	1943 Collum-Ca	1946 Haut-Ca im Gebiet des Anus.
47. 1871	1936 Collum-Ca + Malignes Melanom am li. Vorderarm	1940 Rund- bis Spindelzell-Sa am lin- ken Oberarm

Drei der hier aufgeführten Fälle finden sich auch in anderen Tabellen, da jeweils das Hautkarzinom, resp. das maligne Melanom den dritten Primärtumor darstellt. So sind die Fälle 1 und 43 auch in Tabelle I, Fall 47 auch in Tabelle VI enthalten.

Tabelle V

Kombination von Genitaltumor mit Tumor der Respirationsorgane

No. Geb.	1. Tumor	2. Tumor
29. 1881	1939 Collum-Ca	1946 Bronchus-Ca
30. 1881	1939 Collum-Ca	1947 Pflasterzell-Ca des re. Lungen- oberlappens
35. 1898	1947 Collum-Ca	1949 primäres Lungenparenchym-Ca im li. Oberlappen

Tabelle VI

Uebrige Kombinationen

No. Geb.	1. Tumor	2. Tumor
28. 1883	1934 Collum-Ca	1935 maligner Tumor des Nebennie- renmarkes rechts
37. 1879	1929 Collum-Ca	1945 Rundzellen-Sa des li. Oberarmes
47. 1871	1936 Collum-Ca + Malignes Melanom am li. Vorderarm	1940 Rund- bis Spindelzell-Sa am li. Oberarm
48. 1876	1937 Collum-Ca	1949 Spindelzell-Sa, ausgehend v. d. Trochantergegend
27. 1882	1930 Ovarial-Ca	— allg. metastasierender Tu v. Ty- pus eines Sarkoms (primärer Splanchnicustumor?)

Besprechung der Tabellen. Vergleich mit dem Ausgangsmaterial und mit dem Tumurvorkommen in der Gesamtbevölkerung

Das Ausgangsmaterial, das die 52 Fälle mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste enthält, setzt sich wie folgt zusammen:

Uteruskarzinome	1758
davon Corpuskarzinome	396
Collumkarzinome	1362
Ovarialkarzinome	288
Vagina- und Vulvakarzinome	173
Sarkome	95
Uebrige	73
Bösartige Genitalgeschwülste	2387

Als Vergleichsbasis mit dem Tumurvorkommen in der Gesamtbevölkerung steht einzig die Arbeit von *Schinz et al.* über «Entwicklung und Stand der Krebssterblichkeit in Zürich ...» zur Verfügung. Zum Vergleich werden die absoluten Zahlen der Jahrgänge 1926—1945 benutzt.

Bei einer Gesamtzahl 4877 in den Jahren 1926—1945 in der Stadt Zürich an Krebs verstorbenen Frauen geben *Schinz et al.* für Todesfälle an bösartigen Genitaltumoren folgende Zahlen an:

Uterus	664
Ovarien und Tuben	257
Vulva und Vagina	63
Bösartige Genitalgeschwülste	984

Die Gegenüberstellung der beiden obigen Zahlengruppen zeigt mit aller Deutlichkeit, dass sich eine Todesursachenstatistik nicht ohne weiteres mit Zahlenwerten vergleichen lässt, die auf klinischen Beobachtungen basieren. Die Todesursachenstatistik umfasst eben nur Fälle, bei denen die bösartige Geschwulst zum Tode führt, die klinische Statistik enthält auch die prognostisch günstigen Fälle, die dauernd von ihrem behandelten Tumor geheilt bleiben und in der Todesursachenstatistik unter einer anderen Diagnose figurieren. Beim heutigen Stand der Diagnose und Therapie der malignen Tumoren dürften letztere Fälle einen nicht unbedeutlichen Teil sämtlicher Tumorfälle ausmachen. Am deutlichsten kommt dies im zahlenmässigen Verhältnis zwischen den Uteruskarzinomen und den Ovarialkarzinomen zum Ausdruck. Im Beobachtungsgut der

Frauenklinik stehen 1758 Uteruskarzinome 288 Ovarialkarzinomen gegenüber, bei *Schinz et al.* — also in der Todesfallstatistik — entfallen 257 Ovarialkarzinome auf 664 Uteruskarzinome, wodurch die wesentlich ungünstigere Prognose der Ovarialkarzinome gegenüber den Uteruskarzinomen zum Ausdruck kommt.

Anderes Zahlenmaterial, welches sich für Vergleichszwecke besser eignen würde — z. B. eine Krebserkrankungsstatistik — steht leider nicht zur Verfügung und wenn zur Besprechung der Tabellen gezwungenermassen die Zahlen von *Schinz et al.* herangezogen werden, so geschieht dies immer im Bewusstsein, dass mit diesen Zahlen angestellte Vergleiche nur in einem sehr weiten Rahmen Gültigkeit haben können. Jedenfalls muss zum vornherein auf statistische Berechnungen, z. B. über zufällige oder wesentlich höhere Häufigkeit der Fälle mit primärer Multiplizität, verzichtet werden, da dabei mit allzuvielen Unbekannten operiert werden müsste.

Tabelle I enthält die Fälle mit mehrfachen Genitaltumoren, also die primär multiplen bösartigen Geschwülste im gleichen Organsystem. Mit 13 von insgesamt 52 umfasst diese Gruppe einen Viertel sämtlicher Fälle. Verglichen mit der allgemeinen Häufigkeit von bösartigen Genitaltumoren liegt dieses Verhältnis sicher im Rahmen des zu erwartenden. Unter 4877 Krebstodesfällen bei Frauen finden *Schinz et al.* 984 Todesfälle an malignen Genitaltumoren, was einem Fünftel sämtlicher Krebstodesfälle bei Frauen entspricht. Somit ist auch in grossen Zügen bei malignen Genitaltumoren mit primärer Multiplizität in rund einem Fünftel der Fälle eine weitere bösartige Geschwulst der weiblichen Genitalorgane als Begleitumor zu erwarten. Dies würde den hier vorliegenden zahlenmässigen Verhältnissen weitgehend entsprechen. Eine besondere Häufung mehrfacher Genitaltumoren bei Fällen mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste kann jedenfalls aus dem vorliegenden Zahlenmaterial nicht herausgelesen werden.

Auf das zahlenmässige Verhalten der einzelnen Genitaltumoren unter sich bei Fällen mit primärer Multiplizität soll später noch näher eingegangen werden.

Tabelle II, welche die Fälle von bösartigen Genitalgeschwülsten in Kombination mit einem Mammakarzinom enthält, umfasst mit 14 wiederum rund einen Viertel der 52 Fälle. Mit der gleichen Zahl von Fällen ist die Kombination einer malignen Genitalgeschwulst mit einer bösartigen Geschwulst der Verdauungsorgane vertreten (Tabelle III).

Beim Vergleich der Tabellen II und III ist auffallend, dass, verglichen mit der allgemeinen Krebshäufigkeit, das Mammakarzinom als Begleittumor einer bösartigen Genitalgeschwulst gegenüber den malignen Tumoren der Verdauungsorgane relativ häufig angetroffen wird. Bei *Schinz et al.* fallen unter 4877 Krebstodesfällen bei Frauen 2596 auf bösartige Geschwülste der Verdauungsorgane und 868 auf Mammakarzinome, was einem zahlenmässigen Verhältnis von 3 : 1 entspricht. Als Begleittumoren bösartiger Genitalgeschwülste ist das Verhältnis 1 : 1.

Aehnliche Feststellungen machte *Huber* und zum gleichen Resultat kam *Schuster* in Bezug auf die Kombination eines Mammakarzinoms, resp. eines bösartigen Tumors der Verdauungsorgane mit einem Collum-Karzinom. *Schuster* schreibt diese Feststellungen in erster Linie folgenden Umständen zu: Das Mammakarzinom hat gegenüber den malignen Tumoren der Verdauungsorgane eine relativ hohe Heilungsziffer, was sich in der Todesursachenstatistik als einziger Quelle über die Krebshäufigkeit in der Gesamtbevölkerung, zahlenmässig zu ungunsten des Mammakarzinoms auswirkt. Ferner fällt die grösste Häufigkeit der malignen Tumoren der Verdauungsorgane ins 7. Lebensjahrzehnt und später, während sowohl das Mammakarzinom als auch die bösartigen Genitalgeschwülste im 5. und 6. Lebensjahrzehnt ihre grösste Häufigkeit aufweisen, was ein Auftreten der beiden Tumorarten beim gleichen Individuum begünstigt. «Ob darüber hinaus ein echter kausaler Zusammenhang beider Tumoren besteht, etwa im Sinne gemeinsamer endogener direkter oder praedisponierender Noxen (Hormone?), oder gemeinsamer Geschwulstdisposition, ist so lange nicht mit Sicherheit zu sagen, als es nicht gelingen kann, die beiden störenden Faktoren statistisch exakt auszuschliessen» (*Schuster*).

Bei den Magen-Darm-Tumoren als Begleitgeschwülsten bösartiger Genitaltumoren steht das Magenkarzinom mit 7 Fällen an erster Stelle, was der allgemeinen Häufigkeit des Magenkarzinoms entspricht.

Die restlichen elf Fälle sind in den Tabellen IV, V und VI zusammengestellt. Drei Fälle sind zweimal aufgeführt, da bei ihnen 3 bösartige Geschwülste gefunden wurden. Jedesmal ist dabei ein Hautkarzinom beteiligt. Dreimal findet sich als Begleitgeschwulst eines Collum-Karzinoms ein Bronchus- resp. Lungenkarzinom, also jeweils ein Tumor, welcher bei Frauen im allgemeinen eher selten vorkommt. Zu Vergleichen mit der allgemeinen Häufigkeit dieser Tumorformen eignen sich diese Fälle jedoch

nicht, da ihre Zahl jeweils zu klein und somit Zufälligkeiten stark unterworfen ist.

Ovarialkarzinome, Vulva- und Vaginakarzinome, Sarkome und übrige bösartige Genitalgeschwülste sind im Ausgangsmaterial ebenfalls in zu kleiner Anzahl vertreten, als dass aus ihren Kombinationen mit anderen Geschwülsten Vergleiche angestellt werden dürften.

Dafür verdienen die Uteruskarzinome besondere Beachtung. Die 1758 Uteruskarzinome im Ausgangsmaterial verteilen sich auf 396 Corpus-Karzinome und 1362 Collum-Karzinome; Corpus-Karzinome und Collum-Karzinome kommen also in einem zahlenmässigen Verhältnis von 1 : 3.4 vor (bei *Moebius* beträgt dieses Verhältnis 1 : 4.7, bei *Engelbreth-Holm* 1 : 7). Ganz anders ist jedoch das zahlenmässige Verhältnis bei Uteruskarzinomen mit primärer Multiplizität. Die folgende Tabelle gibt darüber Aufschluss.

	Corp.-Karz.	Collum-Karz.
Mehrfache Genitaltumoren	8	4*)
Genitaltu. + Mammakarzinom	6	5
Genitaltu. + Tumor der		
Verdauungsorgane	7	6
Uebrige Kombinationen	1	9
	22	24

*) Bei Fall No. 51 besteht neben einem Corpus-Karzinom ein Collum-Karzinom. Der Fall wird, da das Corpus-Karzinom 6 Jahre vor dem Collum-Karzinom in einer andern Klinik festgestellt und behandelt wurde, nur bei den Fällen mit Collum-Karzinom aufgeführt.

Gegenüber der allgemeinen Häufigkeit der Corpus- resp. Collum-Karzinome überwiegt bei Uteruskarzinomen mit primärer Multiplizität das Corpus-Karzinom zahlenmässig weit über das Collum-Karzinom. Bei den 1362 Trägerinnen eines Collum-Karzinoms findet sich 24 mal primäre Multiplizität, d. h. in 1.76% der Fälle oder bei jeder 57. Patientin. Bei den 396 Patientinnen mit Corpus-Karzinom wird primäre Multiplizität 22 mal angetroffen, d. h. in 5.5% der Fälle oder bei jeder 18. Patientin, also mehr als dreimal häufiger als bei den Collum-Karzinomen.

Die gleiche Feststellung machte *Engelbreth-Holm* für die Kombination von Mammakarzinomen mit Uteruskarzinomen und auch im Material von *Stalker et al.* finden sich unter 14 Uteruskarzinomen mit primärer Multiplizität 9 Corpus-Karzinome und nur 5 Collum-Karzinome, allerdings ohne Angaben über die Verteilung im Ausgangsmaterial.

Dass die vorliegenden Zahlenverhältnisse kaum nur zufallsbedingt sind, lässt sich mit einer einfachen statistischen Rechnung nachweisen. (Eine statistische Berechnung ist in diesem Falle wohl möglich, da nur mit Zahlen aus dem Ausgangsmaterial operiert wird und keine Vergleichswerte herangezogen werden müssen.) Zur Berechnung wird die Chi-Methode benutzt, wie sie bei *Linder* angegeben und von *Reich* anschaulich erläutert wird. Die Zahlen werden in einer Vierfeldertafel zusammengestellt:

	Collum-Karz.	Corpus-Karz.	
einfach	1338 = a	374 = b	1712 = a + b
multipl	24 = c	22 = d	46 = c + d
	1362 = a + c	396 = b + d	1758 = a + b + c + d = N

χ^2 lässt sich aus dieser Vierfeldertafel nach folgender Formel ermitteln:

$$\chi^2 = \frac{(a \cdot d - b \cdot c)^2 \cdot N}{(a+b) \cdot (a+c) \cdot (b+d) \cdot (c+d)} =$$

$$\chi^2 = \frac{(1338 \cdot 22 - 374 \cdot 24)^2 \cdot 1758}{1712 \cdot 1362 \cdot 396 \cdot 46} = 17,362$$

Als Grenzwert findet sich in der entsprechenden Tabelle bei *Linder* für eine Wahrscheinlichkeit von 1 Promille bei einem Freiheitsgrad von $n = 1$ der Wert für $\chi^2 = 10,827$.

Der aus den vorliegenden Zahlen errechnete Wert ist bedeutend grösser als der Tabellenwert, d. h., dass die Wahrscheinlichkeit, dass die vorliegenden Zahlenverhältnisse nur auf Zufall beruhen, bedeutend kleiner als 1 Promille ist.

Das zahlenmässige Ueberwiegen der Corpus-Karzinome über die Collum-Karzinome bei Fällen mit primärer Multiplizität ist somit statistisch gesichert.

Gründe für dieses Verhalten lassen sich nicht finden, worauf auch *Engelbreth-Holm* hingewiesen hat und vorläufig müssen wir uns mit der Feststellung begnügen, dass bei den im Tumormaterial der Zürcher Universitäts-Frauenklinik enthaltenen Fällen mit primärer Multiplizität bös-

artiger Geschwülste das Corpus-Karzinom im Vergleich zur Häufigkeit im Ausgangsmaterial weitaus häufiger angetroffen wird, als das Collum-Karzinom.

Immerhin sei in diesem Zusammenhang noch auf Tierexperimente von J. H. Müller hingewiesen. Bei drei Kaninchen, welchen, zur Erzeugung experimenteller Ovarialkarzinome, Benzpyrenkristalle in die Ovarien implantiert wurden, entwickelten sich nach $4\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$ Jahren nicht, wie erwartet, Eierstockkreise, sondern es traten bei allen drei Versuchstieren Adenokarzinome des Corpus uteri auf. Diese Feststellungen werden dahin gedeutet, dass das Benzpyren in den Ovarien resorbiert wurde und dass die karzinogenetische Wirkung des Benzpyrens deshalb im Uterus manifest geworden ist, weil diesem Organ beim Kaninchen eine erhöhte Krebsdisposition eigen ist. Natürlich dürfen diese Tierversuche nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden, sie könnten aber doch ein Hinweis darauf sein, warum bei primär multiplen bösartigen Geschwülsten das Corpus uteri weit häufiger betroffen wird, indem dieses als Erfolgsorgan auch nicht lokal wirkender karzinogenetischer Agentien angesehen wird.

Ausser den die Karzinome des Corpus uteri betreffenden Beobachtungen bestehen im vorliegenden Tumormaterial keine sicheren Anhaltspunkte für besondere Häufung bestimmter Tumoren oder Tumorkombinationen bei Fällen mit primärer Multiplizität. Für ähnliche Berechnungen mit anderen Tumoren sind die entsprechenden Fälle in zu kleiner Zahl vorhanden und andererseits fehlen geeignete Vergleichsmöglichkeiten. Im Einzelfall gilt die Regel, *dass jede Tumorkombination möglich ist*, dass ein bereits diagnostizierter Tumor eine bösartige Genitalgeschwulst keineswegs ausschliesst und dass andererseits bei vorliegendem bösartigem Genitaltumor irgend eine andere bösartige Geschwulst das gleiche Individuum befallen kann.

Alter der Patientinnen und zeitliche Intervalle zwischen den Tumoren

Das Durchschnittsalter der 52 Patientinnen beträgt bei der Diagnose des ersten Tumors 52,6 Jahre, die extremen Werte liegen bei 30 Jahren (No. 52; Geb. 1897, 1927 Dickdarmkarzinom, 1950 Corpus-Karzinom) und bei 71 Jahren (No. 33; Geb. 1873, 1944 Collum-Karzinom und gleichzeitig ein Hautkarzinom am Hals und eine Praecancerose an der Ohrmuschel). In der Literatur finden sich folgende Angaben über das

Durchschnittsalter: *Barrett et al.*: 52 Jahre, *Warren and Gates*: 61,8 Jahre, *Owen*: 62 Jahre, *Hanlon*: 62.8 Jahre. Ein direkter Vergleich lässt sich jedoch nicht anstellen, da es sich in diesen Arbeiten um anders zusammengesetztes Ausgangsmaterial handelt.

Die zeitlichen Intervalle zwischen den einzelnen Tumoren sind in der folgenden Tabelle dargestellt, wobei in den Fällen mit drei bösartigen Geschwülsten das grössere Intervall angeführt wird.

Intervall in Jahren:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Anzahl der Fälle:	10	5	3	2	8	4	3	5	2	1

Intervall in Jahren:	12	13	14	16	17	23	24
Anzahl der Fälle:	2	2	1	1	1	1	1

Der durchschnittliche zeitliche Zwischenraum beträgt 5,5 Jahre, was, verglichen mit den Angaben aus der Literatur ziemlich hoch erscheint (*Barrett et al.*: 3,22 Jahre, *Warren and Gates*: 26 Monate, *Hurt and Broders*: 35 Monate). Im vorliegenden Tumormaterial wird der Durchschnitt durch einzelne Fälle mit sehr grossen zeitlichen Abständen zwischen dem Auftreten der einzelnen Tumoren stark in die Höhe getrieben.

Schon im allgemeinen Teil wurde auf die Rolle der Zeit bei der Bearbeitung klinischer Beobachtungen hingewiesen. Nur bei der Umfassung eines grossen Zeitraumes können natürlich Fälle mit sehr langen zeitlichen Abständen zwischen den einzelnen Tumoren zur Beobachtung kommen.

Mehrfache Genitaltumoren finden sich in vier Fällen gleichzeitig, in den übrigen neun Fällen wurde die zweite Geschwulst im Abstand von 1 bis 13 Jahren diagnostiziert. In der zweiten Gruppe findet sich ein Fall von gleichzeitigem Bestehen eines Ovarialkarzinoms und eines Mammakarzinoms, neunmal wurde das Mammakarzinom vor und viermal nach der bösartigen Genitalgeschwulst gefunden. Bei den Kombinationen bösartiger Genitalgeschwülste mit malignen Tumoren der Verdauungsorgane besteht Gleichzeitigkeit viermal, achtmal wurde die Genitalgeschwulst zuerst diagnostiziert und zweimal der Magen-Darm-Tumor, was bei der allgemeinen Altersverteilung der Tumoren zu erwarten ist. Mit einem Hauttumor zusammen tritt eine Genitalgeschwulst zweimal auf, in den andern Fällen steht das Hautkarzinom an zweiter Stelle. Unter den übrigen Fällen findet sich einmal Gleichzeitigkeit eines Ovarialkarzinoms mit einem

allgemein metastasierenden malignen Tumor vom Typus eines Sarkoms, sonst treffen wir immer die Genitalgeschwulst an erster Stelle.

Im allgemeinen treten auch bei Fällen mit primärer Multiplizität die bösartigen Geschwülste ihrer üblichen Altersverteilung entsprechend auf, für den Einzelfall gilt aber auch hier die Regel, dass multiple Primärtumoren ein Individuum in jedem beliebigen zeitlichen Abstand befallen können. Treten bei der Nachkontrolle von Tumorpatienten zu irgend einem Zeitpunkt neue Tumormanifestationen auf, so muss, neben Rezidiven und Metastasen, auch immer mit der Möglichkeit eines weiteren Primärtumors gerechnet werden, welcher, wenn rechtzeitig erkannt und behandelt, naturgemäss eine bessere Prognose hat, als Metastasen eines bereits bekannten Tumors.

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Einleitend wird anhand einer Literatursauswahl auf die Probleme hingewiesen, welche die primär multiplen bösartigen Geschwülste aufwerfen. Insbesondere werden die Schwierigkeiten besprochen, die sich bei der Definition, der Diagnose, der Feststellung der Häufigkeit und bei statistischen Berechnungen ergeben.
2. Unter 2387 Fällen mit bösartigen Genitaltumoren, die in den Jahren 1921—1950 in der Zürcher Universitäts-Frauenklinik behandelt wurden, fand sich 52 mal, oder in 2,18% der Fälle primäre Multiplizität maligner Tumoren. In 49 Fällen wurden bei der gleichen Patientin zwei, in drei Fällen je drei bösartige Geschwülste gefunden. Verschiedene Umstände, wie Ausschluss zweifelhafter Fälle, Unmöglichkeit der Nachkontrolle oder der Autopsie, lassen die Annahme berechtigt erscheinen, dass die tatsächliche Häufigkeit der Fälle mit primärer Multiplizität über der gefundenen liegt.
3. Statistische Berechnungen darüber, ob im Tumormaterial der Zürcher Universitäts-Frauenklinik die Fälle mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste in ihrer Häufigkeit einem rein zufälligen Zusammentreffen mehrerer maligner Tumoren beim gleichen Individuum entsprechen, oder ob sie wesentlich häufiger sind, lassen sich mit den vorliegenden Zahlen, mangels geeigneter Vergleichsmöglichkeiten, nicht durchführen.
4. Jede Kombination maligner Tumoren kann vorkommen. Bei einem nicht sehr grossen Material kann natürlich der Zufall eine grosse Rolle spielen. Die Begleittumoren bösartiger Genitalgeschwülste mit primärer Multiplizität verteilen sich im vorliegenden Material im grossen und ganzen entsprechend der allgemeinen Häufigkeit bösartiger Geschwülste. Es bestehen keine Anhaltspunkte dafür, dass bestimmte Tumorkombinationen besonders häufig auftreten. Die relativ hohe Zahl der Fälle mit der Kombination eines Mammakarzinoms

mit einem bösartigen Genitaltumor lässt sich weitgehend aus der verhältnismässig hohen Heilungsziffer des Mammakarzinoms und aus der Altersverteilung der Geschwülste erklären.

5. Bei den Uteruskarzinomen mit primärer Multiplizität überwiegt das Corpus-Karzinom weit über das Collum-Karzinom im Vergleich zur allgemeinen Häufigkeit dieser beiden Tumoren. Ähnliche Feststellungen finden sich in der Literatur.
6. Primär multiple bösartige Geschwülste können gleichzeitig, oder aber in jedem beliebigen Zeitabstand auftreten. Bei den 52 Fällen liegen die zeitlichen Intervalle zwischen 0 und 24 Jahren. In 20 Fällen wurde ein zweiter bösartiger Tumor später als fünf Jahre nach der Diagnose des ersten entdeckt, was die Bedeutung einer fortgesetzten, eingehenden Nachkontrolle von Tumorpatienten unterstreicht.
7. Es lassen sich keine Regeln aufstellen, die die Diagnose primär multipler bösartiger Geschwülste erleichtern könnten. In vielen Fällen wird die Diagnose davon abhängen, ob der Untersucher an primäre Multiplizität denkt.

Sind neben einem festgestellten Tumor weitere Tumormanifestationen vorhanden oder treten solche im Verlauf der Nachkontrolle von Tumorpatienten zu irgend einem Zeitpunkt auf, so muss, ausser mit Recidiven und Metastasen, auch immer mit primärer Multiplizität bösartiger Geschwülste gerechnet werden. Für die einzuleitende Therapie und für die Prognose *kann die rechtzeitige Diagnose primärer Multiplizität von ausschlaggebender Bedeutung sein*, da die Prognose primär multipler bösartiger Geschwülste naturgemäss von derjenigen jedes einzelnen Tumors abhängig ist.

Zum Schluss sei mir gestattet, Herrn Prof. Dr. E. Held, Direktor der Zürcher Universitäts-Frauenklinik, für die gütige Ueberlassung des Materials zu vorliegender Arbeit meinen besten Dank auszusprechen. Zu besonderem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. J. H. Müller, Leiter der Radiologischen Abteilung und des Histopathologischen Laboratoriums, verpflichtet für die Ueberlassung des Themas, für die wertvollen Anregungen und für die Durchsicht dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- Anderhub*: Inaug.-Diss., Zürich, 1937.
Barrett, Miller and Fessenmeyer: Surg. Gynec. Obst., 1943, Vol. 89, No. 6, p. 767.
Bauer: Das Krebsproblem, Springer-Verlag, 1949.
Billroth: zit. nach Lefèvre, Anderhub u. a.
Borst: Allg. Path. d. malign. Geschw. 1924.
Broders: J. A. M. A., 1932, 99, p. 1970.
Bugher: Am. J. Cancer, 1934, 21, p. 809.
Burke: Am. J. Cancer, 1936, 27, p. 316.
Cordua: Zbl. f. Gynaek., 1929, 27, p. 1711.
— Zbl. f. Gynaek., 1941, 2, p. 1544.
Desaive, Firket, Chevrement u. Dardenne: Bull. du Cancer, Jan. 1939, p. 6.
— Rev. Belge Path. et Méd. exp., 1947, 3, p. 173.
Duschl: D. Z. f. Chir., 1925, 193, p. 77.
Egli: Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte, 1914, 15, p. 449.
Engelbreth-Holm: Ugeskrift for Laeger, 1942, 17, p. 456.
— Nord. Med. 1942, Ref. Z. f. Krebsforschung, 1944, 54, p. 150.
Foot and Stewart: Am. J. Path., 1941, 17, p. 491.
Goetze: Z. f. Krebsforschung, 1913, 13, p. 281.
Goriainova und Schabad: Z. f. Krebsforschung, 1931, 33, p. 594.
Grünberger: Wien. klin. Wschr., 1950, 62, p. 173.
Hanlon: Am. J. Cancer, 1931, 15, p. 2001.
Hansemann: Z. f. Krebsforschg., 1904, 1, p. 183.
Harbitz: Ziegler's Beiträge z. path. Anatomie u. allg. Path., 1916, 62, p. 503.
Hellendall: Zbl. f. Gynaek., 1935, 43, p. 2552.
Holland: J. A. M. A., 1945, 128, 5, p. 356.
Huber: Ztschr. Geburtsh., 1 (1949), p. 131.
Hurt and Broders: J. Lab. a. Clin. Med., 1932, 29, p. 765.
Junghanns: Z. f. Krebsforschg., 1929, 29, p. 623.
Keitler: Mschr. f. Geb. u. Gyn., 1918, 47, p. 285.
Kilgore: J. A. M. A., 1921, 77, p. 454.
Lefèvre: Ugeskrift for Laeger, 1941, 25, p. 822.
Lichtman: Proc. Mayo Clin., 1944, 19, p. 317.
Linder: Statistische Methoden, Verlag Birkhäuser, Basel, 1951.
Lombard and Warren: Am. J. Publ. Health, 1943, 33, p. 533.
Madlener: D. Z. f. Chir., 1929, 221, p. 1.
Mallory: Arch. Path., 1940, 30, p. 384.
v. Meyenburg und Cathomas: Schw. med. Wschr. 1948, 78, p. 473.
Moebius: Zbl. f. Gynaek., 1950, 72, p. 1569.
Müller: Z. f. Krebsforschg., 1930, 31, p. 539.
Müller, J. H.: Schw. med. Wschr., 1949, 79, p. 556.
Murray: Lancet, 1927, 2, p. 800.
Nehr Korn: Münchn. med. Wschr., 1901, p. 581.
Nemeskay: Zbl. f. Gynaek., 1941, 8, p. 352.
Owen: J. A. M. A., 1921, 76, p. 1329.
Pietrusky: Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1921, 32, p. 394.
Puhr: Z. f. Krebsforschg., 1927, 24, p. 38.

- Regaud*: zit. nach Lefèvre und Schuster.
Reich: bei Fritzsche, unter Mitarbeit von Dr. phil. Th. Reich, dipl. Math., Schw. med. Wschr., 1951, 81, p. 469.
Slaughter: Surg. Gynec. Obst., 1944, 79, p. 89.
Siebke: Z. f. Krebsforschg., 1926, 23, p. 66.
Stalker, Phillips and Pemberton: Surg. Gynec. Obst., 1939, 68, p. 595.
Schinz, Rosin und Senti: Schw. med. Wschr. 1946, 76, p. 743.
Schreiner and Wehr: Am. J. Cancer, 1934, 20, 418.
Schuster: Strahlentherapie, 1953, 89, No. 4, p. 538.
Taylor: Am. J. Cancer, 1931, 15, p. 277.
Walther: Krebsmetastasen, Benno Schwabe-Verlag, 1948.
Warren and Gates: Am. J. Cancer, 1932, 16, 2, p. 1358.
Werner: Arch. f. Gynaek., 1914, 101, p. 725.
Ziegler: Mitt. Grenzgeb. Med. Chir., 1943, 46, p. 2.

INHALTSVERZEICHNIS

Allgemeiner Teil	3
Einleitung	3
Definition	4
Diagnose	5
Einteilung	6
Häufigkeit	7
Tumorkombinationen und Ausgangsmaterial	12
Vorkommen nach Alter und Geschlecht	14
Fälle der Zürcher Universitäts-Frauenklinik	15
Ausgangsmaterial und Fragestellung	15
Häufigkeit und Auswahl der Fälle	15
Tumorkombinationen	17
Besprechung der Tabellen, Vergleich mit dem Ausgangsmaterial und mit dem Tumorkommen in der Gesamtbevölkerung	21
Alter der Patientinnen und zeitliche Intervalle zwischen den Tumoren	26
Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	29
Literaturverzeichnis	31
Inhaltsverzeichnis	33

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 2. Mai 1920 in Stein am Rhein (Schaffhausen) geboren, wo ich auch heimatberechtigt bin. Dort besuchte ich die Primar- und die Realschule. Die Mittelschule beendigte ich im Herbst 1939 mit der Maturitätsprüfung Typus A an der Kantonsschule Schaffhausen. Ich war immatrikuliert an den Universitäten Lausanne und Zürich. 1940 bestand ich in Lausanne das erste und 1942 das zweite propaedeutische Examen, im Herbst 1945 in Zürich das eidgenössische medizinische Staatsexamen. Seither arbeitete ich an der medizinischen Abteilung des Krankenhauses Neumünster, Zollikerberg und an der medizinischen Universitäts-Poliklinik Zürich. Zur Zeit bin ich als Oberarzt wiederum an der medizinischen Abteilung des Krankenhauses Neumünster tätig.

